Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik,
Klinik B der Universität Düsseldorf
(Direktor : Professor Dr. med . F . Loogen)

Die Bedeutung echokardiographischer Befunde hinsichtlich der Prognose bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Christian Maxeiner

1983

UNIV.
LEIDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543909_0099

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik,
Klinik B der Universität Düsseldorf
(Direktor : Professor Dr. med . F . Loogen)

Die Bedeutung echokardiographischer Befunde hinsichtlich der Prognose bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Christian Maxeiner

1983

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.:Prof.Dr.Brüster

Referent
gez.:Prof.Dr.Köhler

Korreferent
gez.:Priv.-Doz.Dr.Körfer

Gliederung	Seite
Teil A	
Einleitung	3
1. Patienten	3
2. Statistik	4
3. Ergebnisse	6
4. Diskussion	1o
Teil B	
Abkürzungen	17
Abbildungen und Tabellen	18
Teil C	
Literatur	28

Der Krankheitsverlauf bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie ist sehr unterschiedlich und im Einzelfall aus den klinischen Daten heraus nicht sicher vorherzusehen. Neben Patienten mit rascher Progredienz, bis hin zum exitus letalis bei anfangs nur geringfügig erscheinender Dilatation des Herzens und zunächst noch fehlenden Zeichen der Herzinsuffizienz, werden solche mit ausgeprägter Herzdilatation beobachtet, bei denen der Krankheitsverlauf insgesamt über viele Jahre weitgehend stationär zu bleiben scheint. Somit läßt sich das Krankheitsgeschehen häufig nur anhand einer entsprechend langen Verlaufsbeobachtung beurteilen.

Die Möglichkeit einer Aussage über die zu erwartende Prognose der Krankheitsentwicklung ist wünschenswert. Es war daher das Ziel der vorliegenden Studie, durch die Zusammenfassung mehrerer nichtinvasiv gewonnener klinischer Daten und deren statistische Auswertung herauszufinden, ob sich Parameterkonstellationen finden lassen, die bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen Hinweis auf den zu erwartenden weiteren Krankheitsverlauf erkennen lassen.

1. Patienten

Die Studie umfaßt 56 konsekutive Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, die zwischen Dezember 1976 und September 1979 untersucht wurden und bei denen sich ein quantitativ auswertbares M-Mode-Echokardiogramm aufzeichnen ließ. Es handelte sich um 46 Männer und 10 Frauen mit einem mittleren Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung von 44,3 ± 9,6 Jahren. Neben der klinischen, elektrokardiographischen und röntgenologischen Untersuchung erfolgte die Anfertigung eines M-Mode-Echokardiogramms in der üblichen Standardtechnik. Letzteres wurde entsprechend den Empfehlungen der "Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie" ausgewertet (Sahn et al., 1978; Köhler, 1980). Darüber hinaus wurde bei allen Patienten eine Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchung, einschließlich Koronarangiographie und Laevokardiographie, sowie bei den meisten Patienten eine Einschwemmkatheteruntersuchung unter Ergometerbelastung

durchgeführt.
Die Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie wurde als gesichert angesehen,wenn der enddiastolische Volumenindex ≥ 1oo ml/m^2 und die Ejektionsfraktion im Angiokardiogramm ≤ 6o% lagen,und keine Hochdruck- oder Alkoholanamnese eruierbar waren,bzw. eine koronare Herzkrankheit und ein Vitium ausgeschlossen worden waren.Patienten mit Verdacht auf Schwangerschaftskardiomyopathie oder Virusmyokarditis befanden sich nicht in der Studie.
Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt:

39 Patienten der klinischen Schweregrade I - IV,die länger als 2o Monate nach der echokardiographischen Untersuchung nachbeobachtet werden konnten und noch lebten (Gruppe A).

17 Patienten der klinischen Schweregrade I - IV,die innerhalb von 2o Monaten nach der echokardiographischen Untersuchung verstarben (Gruppe B).

Diesen Patienten wurden die klinischen und echokardiographischen Daten von 3o nach Alters- und Geschlechtsverteilung vergleichbaren Herzgesunden gegenübergestellt (Gruppe C).

2. Statistik

Für einen ersten Überblick über die gewonnenen Daten und um die für eine Beschreibung der Meßgrößen sinnvollen Parameter zu wählen,wurden für die numerischen,d.h.,die quantitativ ausgewerteten Meßgrößen der herzgesunden Probanden nichtparametrische Dichteschätzungen (Victor,1978; Van Ryzin,1973) durchgeführt,da diese nicht die Nachteile des klassischen Histogramms (z.B. willkürliche Wahl der Klassengrenzen) besitzen.
Es zeigte sich,daß bei den vorliegenden Verteilungen (linksschief,rechtsschief,bimodal) der Meßgrößen der Median sowie die Angabe von Quantilen der empirischen Verteilungsfunktion eine sinnvolle Beschreibung des Datenmaterials ermöglichen (Tab.1).Die Beschreibung einer Verteilung durch Quantile besitzt den Vorteil,daß bei dem vorliegenden ausreichenden Stichprobenumfang innerhalb der Quantilgrenzen unabhängig von der Verteilungsfunktion der durch die Quan-

tilgrenzen festgelegte,bekannte Anteil der Werte der Grundgesamtheit liegt.Die Lage des Medians innerhalb dieser Grenzen bietet zudem eine Information über die Schiefe der Verteilung.Für Vergleiche zwischen den Gruppen wurde zur Deskription der sich ergebende "p-Wert" des zweiseitigen U-Testes verwendet (Tab.1).
Signifikanztests wurden für einige,nach klinischer Erfahrung als relevant erscheinende,vorher ausgewählte Parameter nach der Testprozedur von HOLM (1979) durchgeführt. Hierbei wird das vorgegebene Signifikanzniveau α für alle Parameter eingehalten,wenn der kleinste der n p-Werte $< \frac{\alpha}{n}$, der nächstkleinere $< \frac{\alpha}{n-1}$ und schließlich der größte p-Wert $< \alpha$ ist.

Neben diesen univariaten Beschreibungen wurde eine lineare Diskriminanzanalyse (BMDP 7M) durchgeführt,um Hinweise auf die Frage zu erhalten,ob sich die Gruppe A (lebende Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie der klinischen Schweregrade I - IV) hinsichtlich einer multivariaten Betrachtung ihrer Meßwerte von der Gruppe B (verstorbene Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie) unterscheidet.

Weiterhin wurde eine nichtparametrische Diskriminanzanalyse nach der k-nearest-neighbour-Rule (k-NN-Rule) (Trampisch,1980) gerechnet.Bei diesem Verfahren entspricht jeder Patient,aufgrund der numerischen Werte der n zur Berechnung verwendeten Variablen,einem definierten Punkt in einem n-dimensionalen Koordinatensystem.Für jeden Fall wird der Euklid´sche Abstand zu seinen k nächsten Nachbarn bestimmt.Ergibt sich beispielsweise,daß für den Fall X bei einer Anzahl von z.B. 5 Nachbarn 4 zur Gruppe der Lebenden und einer zur Gruppe der Verstorbenen gehören,wird er mit einer Wahrscheinlichkeit von 4:1 (=80%) der Gruppe der Lebenden zugeordnet.Zur Absicherung der Ergebnisse und um das Resultat möglichst unabhängig von Zufälligkeiten der Stichprobenzusammensetzung zu machen,wurde eine Reklassifikation vorgenommen ("jackknifed classification" gemäß BMDP bzw. "leaving-one-out" nach Trampisch, 1980).Hierbei wird der jeweils zuzuordnende Fall nicht bei der Erstellung der Diskriminanzfunktion,bzw. nicht als

sein eigener Nachbar angesehen,wobei aufgrund der unterschiedlichen Größe der Gruppe der Lebenden (n=39) und der Verstorbenen (n=17) nicht die absoluten,sondern die aus den jeweiligen Gruppenaufteilungen sich ergebenden a-priori Wahrscheinlichkeiten der Berechnung zugrunde gelegt werden.

3. Ergebnisse

Klinischer Befund,Beschwerdebild,Herzfernaufnahme,EKG-Befund und das Ergebnis der invasiven Untersuchungen unterschieden sich nicht signifikant von den Befunden,die von Kuhn et al.(1982) beschrieben wurden.Hinsichtlich jeder einzelnen der genannten Meßgrößen bestand zwischen den Gruppen A und B entweder kein signifikanter Unterschied, oder es lag ein so weiter Überlappungsbereich der Einzelwerte vor,daß eine Abschätzung der zu erwartenden Prognose des Krankheitsverlaufs aus diesen Daten für den Einzelfall nicht möglich erschien.So lagen der Median und die 25% und 75% Quantile für den Herz-Thorax-Quotienten bei o,52 (o,47/o,55) für die Gruppe A und für die Gruppe B bei o,55 (o,48/o,59) (n.s.),die entsprechenden Werte des Sokolow-Lyon-Index aus v2 und v5 bei 3,25 (2,5o/4,7o) mm für die Gruppe A und bei 3,9o (2,6o/4,oo) mm für die Gruppe B (n.s.).

Wie Tab.1 zeigt,weisen die echokardiographischen Parameter der Herzgröße (Ao,LA,RV,E-IVSD,LVEDD,LVESD)(Erklärung s. Abkürzungsverzeichnis) bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie deutlich höhere Werte auf als bei Herzgesunden. Die Werte der linksventrikulären Funktion (FS,Steilheit der systolischen Hinterwandbewegung,systolische Septumverdikkung) sind dagegen bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie im Vergleich zu den bei Herzgesunden gefundenen Werten vermindert.Während die diastolischen Dicken von Hinterwand und Septum nicht signifikant von den bei Herzgesunden beobachteten verschieden sind,liegt der echokardiographisch ermittelte Muskelmassenindex bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie deutlich höher als bei Herzgesunden.
Der Signifikanztest von Holm ergab auf einem Signifikanzniveau α =1% zwischen den Herzgesunden und den Erkrankten

für die Parameter Ao,LA,E-IVS,LVEDD,LVESD,Steilheit LVPW, FS,Muskelmassenindex und systolische Septumverdickung signifikante Unterschiede.

Der frühdiastolische Mitralsegel-Septumabstand (E-IVS) sowie der enddiastolische und der endsystolische linksventrikuläre Durchmesser sind bei den an dilatativer Kardiomyopathie verstorbenen Patienten auf einem Signifikanzniveau α=5% nach Holm signifikant größer als bei denjenigen, die den Beobachtungszeitraum überlebten,während die Steilheit der systolischen Hinterwandbewegung bei den Verstorbenen signifikant geringer ist (α=5%).Hinsichtlich der FS ist der Unterschied nicht signifikant.Es ist weiterhin bemerkenswert,daß die überlebenden Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie zum Zeitpunkt der Untersuchung höhere Blutdruckwerte aufweisen,als die an dieser Erkrankung später Verstorbenen.Median,25% und 75% Quantil liegen für den systolischen Blutdruck bei Gruppe A bei 14o (13o/15o) mm Hg und für Gruppe B bei 128 (115/14o) mm Hg (α=5%), die Werte für den diastolischen Blutdruck bei 9o (8o/95) mm Hg für Gruppe A und bei 8o (8o/9o) mm Hg für Gruppe B (α=5%).

Betrachtet man die Quantilgrenzen der Kollektive,so fällt auf,daß zwischen den Herzgesunden und den Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie hinsichtlich der genannten Parameter kein wesentlicher Überlappungsbereich besteht,so daß eine Trennung der Gruppen aufgrund der genannten Meßgrößen möglich ist.Zwischen den an dilatativer Kardiomyopathie Verstorbenen (Gruppe B) und den überlebenden Patienten (Gruppe A) hingegen findet sich auch bei den Parametern,die sich im Median signifikant voneinander unterscheiden,ein weiter Überlappungsbereich der Einzelwerte, so daß eine Abgrenzung,ob ein Patient zur einen oder zur anderen Gruppe gehört,anhand eines einzelnen Meßwertes nicht möglich ist.

Die Beobachtung,daß einerseits die Medianwerte bei verstorbenen und bei überlebenden Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie signifikant voneinander verschieden sind,andererseits aber ein weiter Überlappungsbereich bei jeder

der genannten Meßgrößen zwischen den beiden Patientenkollektiven besteht,erforderte eine weitergehende statistische Analyse,wobei sich in einer derartigen Situation die Durchführung einer Diskriminanzanalyse anbietet,um Hinweise auf die Frage zu erhalten,ob sich die untersuchten Patientengruppen hinsichtlich einer multivariaten Betrachtung ihrer Meßwerte voneinander unterscheiden.
Als Ergebnis der zunächst angewandten linearen schrittweisen Diskriminanzanalyse ergab sich,daß die maximale Trennschärfe bei Verwendung von 3 bzw. 4 Meßgrößen erreicht wurde.Die Zufügung weiterer Parameter erbrachte keine bessere Fehlerratenschätzung.
Eine lineare Diskriminanzanalyse wurde zunächst mit den drei Kollektiven "Herzgesunde","Gruppe A" und "Gruppe B" durchgeführt.
Unter Verwendung der Parameter LVESD,Steilheit LVPW und FS wurden alle Herzgesunden zu 97% richtig zugeordnet (Tab. 2).Von den an dilatativer CM erkrankten Patienten,die die Nachbeobachtungszeit überlebten,wurden aufgrund der genannten Meßgrößen 21 richtig,hingegen 9 als "vermutlich verstorben" und 4 als Herzgesunde falsch zugeordnet,was einer Fehlerrate von 38% entspricht.Von den tatsächlich Verstorbenen wurden 8 richtig,6 hingegen als "vermutlich lebend" eingeordnet.Dies entspricht einer Fehlerrate von 43%.Das scheinbar gute Ergebnis einer 97%ig richtigen Zuordnung der Herzgesunden und einer insgesamt 74%ig richtigen Zuordnung des Gesamtkollektivs wird durch das Stichprobenkollektiv beeinflusst und ist nicht übertragbar.
Eine zuverlässigere Aussage über den Wert der gefundenen Diskriminanzfunktion erhält man,wenn im Rahmen einer Reklassifikation,bei der der zuzuordnende Fall bei der Erstellung der Diskriminanzfunktion nicht berücksichtigt wird,die Fehlerrate bestimmt wird (Tab.2).Bei einer derartigen "jackknifed reclassification" bleibt für diese drei Parameter die richtige Zuordnungsrate der erkrankten Überlebenden und der erkrankten Verstorbenen jeweils auf dem selben Niveau.Die richtige Gesamtzuordnungsrate beträgt 74%.

Klinisch relevant für die Prognose der Erkrankung sind aber allein die 62% richtigen Zuordnungen der Patienten in die Gruppe A (Lebend),bzw. die 57% richtigen Zuordnungen in die Gruppe B (Verstorben).Ein derartiger Prozentsatz ist für klinische Belange unbrauchbar und gestattet unter Verwendung der für die Diskriminanzfunktion verwendeten klinischen Daten keine Prognose hinsichtlich des zu erwartenden Krankheitsverlaufs.
Die Begrenzung der linearen Diskriminanzfunktion lediglich auf die Gruppen "Überlebend" und "Verstorben" unter Ausschluß der Herzgesunden erbrachte bei einer richtigen Gesamtzuordnung von 71% bzw. 69% eine zutreffende Klassifizierung der Überlebenden von 85% (Tab.3).Aber auch dieses scheinbar gute Ergebnis ist für klinische Belange nicht relevant,weil bei diesem methodischen Ansatz die an der Erkrankung Verstorbenen zum überwiegenden Teil falsch eingeordnet wurden.Hier ergab sich nur eine richtige Zuordnungsrate von 36% bzw. 29%.
Lineare Diskriminanzfunktionen wurden auch für die Parameter HTQ und Steilheit LVPW für alle drei Gruppen einerseits (Tab.4),andererseits nur für die Gruppen A und B errechnet (Tab.5).Die richtige Gesamtzuordnungsrate nach der "jackknifed classification" lag im ersten Fall bei 59% und im zweiten Fall bei 68%.Mit dieser Methode läßt sich auch für diese Parameterkonstellation keine prognostische Aussage machen.
Diese hinsichtlich einer Gruppentrennung negativen Ergebnisse können ihre Ursache darin haben,daß tatsächlich kein Unterschied zwischen den beiden untersuchten Patientenkollektiven besteht.Andererseits ist zu berücksichtigen, daß die zunächst durchgeführten Dichteschätzungen für die zu prüfenden Parameter ergaben,daß in allen Fällen entweder schiefe oder sogar bimodale Verteilungsmuster bestanden (Abb.1).In keinem Fall lag eine Normalverteilung in beiden Gruppen mit gleicher Kovarianzmatrix vor.Obwohl die lineare Diskriminanzfunktion in der Regel robust gegenüber derartigen fehlenden Voraussetzungen ihrer An-

wendung ist,wurde aufgrund der ungenügenden klinischen Trennschärfe eine nichtparametrische Diskriminanzanalyse (k-NN-Rule, Trampisch,198o) gerechnet.
Das Ergebnis der nichtparametrischen Diskriminanzanalyse zeigte,daß bereits bei der Verwendung von nur zwei Variablen (HTQ,Steilheit LVPW) je nach Zahl der zur Erstellung zugrunde gelegten Nachbarn eine richtige Gesamtzuordnungsrate bei der Reklassifikation von 83% möglich war (Tab.6, 7),wobei 91% der Überlebenden und 64% der Verstorbenen richtig zugeordnet wurden.Wurde die Zahl der zugrunde liegenden Variablen auf 3 erhöht (LVESD,Steilheit LVPW,FS), ergab sich bei einer richtigen Zuordnungsrate bei der Reklassifikation von 88% sogar eine richtige Einschätzung der Überlebenden von 94% sowie der Verstorbenen von 71% (Tab.8,9).Hierbei zeigte es sich,daß die Zugrundelegung von 4 Nachbarn das günstigste Ergebnis der Berechnung erwarten ließ.

4. Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Arbeit lag darin,Parameter zu finden,die Aussagen über die individuelle Prognose der dilatativen Kardiomyopathie erlauben.Weiterhin wurden Herzgesunde mit den Erkrankten verglichen.
Die gefundenen signifikanten Unterschiede zwischen den Herzgesunden und den an dilatativer Kardiomyopathie Erkrankten für die statischen Größen Ao,LA,E-IVS,LVEDD,LVESD und Muskelmassenindex und den linksventrikulären Funktionsparametern FS,Steilheit LVPW und systolische Septumverdickung zeigen die hohe Sensitivität der Echokardiographie bei der dilatativen Kardiomyopathie auf.

Die Schwierigkeit,eine prognostische Aussage bei an dilatativer Kardiomyopathie erkrankten Patienten für den Einzelfall zu machen,beruht auf der Diskrepanz zwischen klinischer Symptomatik und der myokardialen Funktionseinschränkung.Die hier vorliegende Gruppeneinteilung in Patienten mit klinischem Schweregrad I - IV,die länger als zwanzig Monate nach Erstellung der Echokardiographie nach-

beobachtet werden konnten (Gruppe A),und solche Patienten, die innerhalb von zwanzig Monaten nach Anfertigung des Echos verstarben (Gruppe B),wurde gewählt,da sowohl in der Literatur (Delius et al.,1976; Feild et al.,1973; Hess et al.,1977) als auch nach eigener klinischer Erfahrung eine Einteilung in Funktionsklassen der New York Heart Association auf Grund der erwähnten Diskrepanz zwischen klinischer Symptomatik und linksventrikulärer Funktion für die dilatative CM als nicht sinnvoll angesehen wird. Es wurde in der vorliegenden Arbeit bewußt vermieden,eine Einteilung der Kollektive durch das Setzen einer willkürlichen Grenze irgendeines Funktionsparameters vorzunehmen und auf dieser Grundlage einen prognostischen "Score" zu ermitteln,wie dies beispielsweise von Fuster et al.(1981) versucht wurde.Die mit einem solchen Vorgehen erhaltenen Scores gestatten zwar in der Regel eine gute Trennung der Gruppen des zugrundeliegenden Kollektivs, sie sind aber durch die willkürliche Wahl der Klassengrenzen so stark von dem jeweiligen Kollektiv geprägt,daß die gefundenen Ergebnisse nicht auf andere Kollektive übertragen werden können und somit keine Allgemeingültigkeit beanspruchen können.

Die in der Literatur enthaltenen Hinweise auf eine Prognose mittels nichtinvasiv und invasiv gewonnener Meßgrößen lassen die Möglichkeit einer Vorhersage des Krankheitsverlaufs erkennen,ohne jedoch eine solche bisher für den Einzelfall geben zu können.

Lengyel et al.(1981) sahen die Prognose durch das Auftreten von LSB,Vorhofflimmern,NYHA-Class IV,Mitralsegelseptumabstandzunahme über 25 mm,LA-Größe über 5o mm,systolischer Hinterwandverdickung unter 5o% verschlechtert. Fuster et al.(1981) maßen den Meßgrößen Alter,Herz-Thorax-Quotient,Herzindex sowie dem enddiastolischen Druck eine hohe prognostische Aussagekraft zu.

Hess et al.(1977) beobachteten,daß Patienten mit einem HTQ größer o,55 oder einer Auswurffraktion im Ventrikulogramm von unter 2o% im Mittel eine schlechtere Prognose

haben als andere Patienten.
Bussmann et al.(1981) sahen als entscheidend für die Progression von der leichten zur mittelschweren Form der Kardiomyopathie eine Zunahme des enddiastolischen Volumens an.
Als weitere für die Prognose entscheidende Parameter wurden beschrieben Hypertrophiezeichen im EKG (Hatle et al., 1976),ein allmähliches Abdrehen des QRS-Hauptvektors nach links und eine zunehmende Verbreiterung des QRS-Komplexes mit häufigem Übergang in einen kompletten LSB (Kuhn et al.,1974,1978; Delius et al.,1976),morphologische Befunde (Kuhn et al.,1975,1978; Oakley et al.,1978),die Ejektionsfraktion (Kuhn et al.,1978; Goodwin et al.,197o,1974; Feild et al.,1973) und enddiastolischer Druck (Abbasi et al.,1973; Delius et al.,1976; Hamby et al.,197o).Mathes et al.(1976) beschrieben eine ungünstige Prognose,wenn größere akinetische Segmente im Ventrikulogramm vorhanden sind.
Goodwin et al.(197o),Hatle et al.(1976) und Oakley et al. (1978) weisen auf eine verbesserte Prognose bei Patienten mit erhöhtem Blutdruck hin.
Im Gegensatz zu anderen Autoren sehen Shugoll et al., (1972) keine Beziehung zwischen HTQ und Prognose.

Es konnten im Rahmen der in dieser Arbeit untersuchten Größen die in der Literatur gemachten Angaben (bis auf diejenige Shugolls et al.,(1972)) bestätigt werden.
31% der Lebenden und 24% der an dilatativer CM Verstorbenen wiesen einen LSB auf,59% der Lebenden und 82% der Verstorbenen hatten im EKG einen Linkstyp bzw. einen überdrehten Linkstyp.Ebenso zeigten sich bei beiden Gruppen der Erkrankten deutliche Zeichen der Linkshypertrophie im EKG.Im Ventrikulogramm wurden bei 97% der Überlebenden und 1oo% der Verstorbenen eine Hypokinese aller Wandabschnitte sowie ein vergrößertes EDV beobachtet.
Desweiteren zeigen die bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie erhobenen Befunde,daß zwischen den an der Erkrankung Verstorbenen und den Überlebenden signifikante Unterschiede im frühdiastolischen Mitralsegelseptumab-

stand E-IVS ($p<0,001$), in den enddiastolischen ($p<0,05$) und endsystolischen ($p<0,01$) linksventrikulären Durchmessern, die bei den Verstorbenen im Mittel größer waren, sowie in der bei den Verstorbenen geringeren Steilheit der Hinterwandbewegung des linken Ventrikels ($p<0,05$) gefunden werden können (Tab.1). Ebenso besteht ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen für den systolischen ($p<0,005$) und den diastolischen ($p<0,05$) Blutdruck, der bei den Überlebenden deutlich höher lag.

Die Ergebnisse der invasiven Untersuchungen unterschieden sich nicht signifikant von den von Kuhn et al.(1982) beschriebenen, so daß im Rahmen dieser Arbeit diese Werte nicht nochmals aufgenommen wurden, zumal die untersuchten Patienten mit denen von Kuhn weitgehend identisch sind.

Aus Tab.1 ergibt sich aber, daß trotz der gefundenen signifikanten Unterschiede zwischen den Überlebenden und den Toten der Überlappungsbereich so groß ist, daß für den einzelnen Patienten eine prognostische Aussage bei einfacher Betrachtung eines oder mehrerer seiner individuellen Meßwerte nicht gemacht werden kann.
Die statistische Auswertung der jeweiligen Patientenkollektive beschränkt sich bei sämtlichen Arbeiten bis auf derjenigen von Fuster et al.(1981) auf die Überprüfung von Signifikanzunterschieden der Mittelwerte der jeweiligen Gruppen. Daraus resultierten die Parameter, die auf eine Prognose hinweisen und die auch im Rahmen der hier untersuchten Größen bestätigt werden konnten, die aber für den einzelnen Patienten eine Prognose nicht zulassen.

Da bei Betrachtung einzelner Meßwerte eine Aussage über den zu erwartenden Krankheitsverlauf nicht gemacht werden konnte, andererseits signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestehen, wurde in dieser Studie eine multivariate Betrachtung der Meßwerte mittels linearer Diskriminanzanalyse durchgeführt.
Fuster et al. (1981) rechneten ebenso eine solche lineare schrittweise Diskriminanzanalyse durch und konnten mit

der Kombination Herzindex (CI) und HTQ 86% der überlebenden Patienten richtig zuordnen und erreichten damit ein Ergebnis,das auch hier mit der LDF bestätigt werden konnte. Die Ergebnisse der linearen Diskriminanzanalyse (LDF) (Tab.3,5) zeigen,daß die Patienten über alle Gruppen zu 68,1% mit den Parametern HTQ und Steilheit LVPW und zu 68,8% mit LVESD,Steilheit LVPW und FS,die Lebenden sogar zu 87,9% bzw. 85,3% richtig zugeordnet wurden.Die Verstorbenen jedoch wurden nur zu 21,4% bzw. 28,6% als verstorben erkannt.Für die Toten wurde damit eine für klinische Zwecke nur unzureichende Zuordnung erzielt.
Auf den ersten Blick sehen die von Fuster et al. (1981) und die in dieser Studie gefundenen Zuordnungen der überlebenden Patienten,die zu über 85% richtig in ihre Gruppe eingeordnet wurden,sehr erfolgversprechend aus.Die Zuordnung der verstorbenen Patienten,die im Gegensatz zu den Überlebenden hier zu über 7o% nicht als verstorben erkannt wurden (Fuster erwähnt in seiner Arbeit nur das Zuordnungsergebnis der Überlebenden) und damit also falsch als Überlebende klassifiziert wurden,macht eine prognostische Aussage für den Einzelfall mit Hilfe der linearen Diskriminanzfunktion unmöglich.Die Zuordnung der Toten ist für klinische Zwecke völlig unzureichend,mit dieser Methode kommt für sie eine übertrieben optimistische Prognose zustande,die der tatsächlichen Situation nicht entspricht.
Wie oben bereits erwähnt,kann ein Grund für diese unzureichende Trennung in den vorliegenden Verteilungsfunktionen der verwendeten Parameter liegen.Tab.1 zeigt,daß hier keine Normalverteilungen,sondern schiefe bzw. bimodale Verteilungsmuster vorlagen.In dieser Arbeit wurde, obwohl damit eine Voraussetzung für die lineare Diskriminanzfunktion nicht gegeben war,die LDF dennoch bestimmt, da diese in der Regel robust gegenüber derartigen Verletzungen ist,andererseits mit der LDF eine Funktionsgleichung ermittelt wird,die mit den jeweilig gefundenen Werten für jeden neu hinzukommenden Patienten eine einfache

Bestimmung der Prognose zuläßt.
Es wurden für verschiedene Kombinationen der in Tab.1 angeführten Parameter Diskriminanzfunktionen errechnet.Die hier aufgeführten Ergebnisse stellen die besten gefundenen dar.Da solche Diskriminanzfunktionen nur mit stetigen Meßgrößen durchgeführt werden dürfen,mußte auf eine Einbeziehung qualitativer Merkmale (z.B. LSB,NYHA) verzichtet werden.Da das Hauptgewicht dieser Arbeit auf echokardiographisch ermittelten Werten liegt,wurde bis auf HTQ auf die Einbeziehung anders ermittelter Daten verzichtet.

Es wäre somit möglich,daß mit weiteren Parametern bessere als die hier angeführten Ergebnisse für die LDF gefunden werden könnten.
Es läßt sich jedoch sagen,daß prognostische Aussagen für den Einzelfall mit Hilfe echokardiographisch ermittelter Daten mit der LDF nicht zu machen sind,da es sich offensichtlich nicht um lineare Beziehungen handelt.
Daraus ergibt sich,daß etwa mit Hilfe eines Scores,bei dem unterschiedliche Ausprägungen verschiedener Merkmale mit Punkten belegt werden,noch weniger eine prognostische Aussage zu machen ist,da es sich ebenfalls um ein Verfahren handelt,das nur bei linearer Beziehung der Parameter untereinander angewandt werden kann,und es sich dabei im Vergleich zur LDF um ein Verfahren mit geringerer Aussagekraft handelt.
Die dann durchgeführte multivariate nichtparametrische Betrachtung nach der k-NN-Rule zeigte deutlich bessere Zuordnungsergebnisse.Mit dem leaving-one-out Verfahren wurden für HTQ und Steilheit LVPW insgesamt 83% (94,1% der Lebenden und 71,4% der Toten) (Tab.8) bei vier Nachbarn richtig zugeordnet.
Der bei der LDF gefundenen zu optimistischen Prognose für die Verstorbenen,die auf einer falschen Zuordnung dieser Patienten beruht,und die letztlich die LDF für klinische Zwecke unbrauchbar macht,steht bei der k-NN-Rule eine der Wirklichkeit weitaus besser entsprechende Zuordnung gegenüber,die eine realistische Prognose auch für den Einzel-

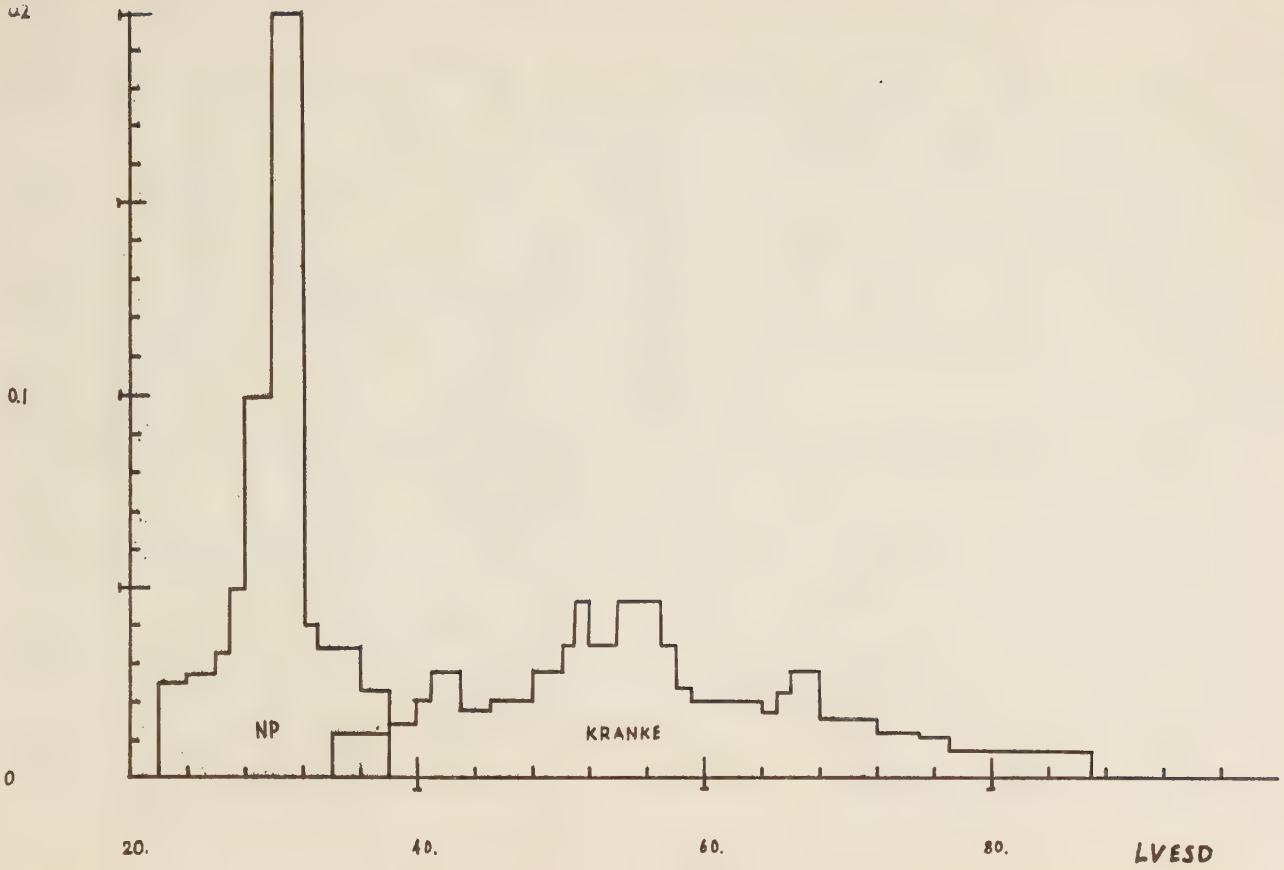
fall erwarten läßt.
Auch mit der k-NN-Rule wurden für verschiedene Parameter Zuordnungen mit unterschiedlicher Anzahl von Nachbarn errechnet.Für die in dieser Studie verwendeten Parameter sind die hier veröffentlichten Ergebnisse die besten Gefundenen.Die Leaving-one-out Zuordnung stellt die entscheidendere dar,da sie im Vergleich zur Reclassification Matrix bei guter Übereinstimmung mit derselben eine eher pessimistische Abschätzung darstellt.Das Verfahren dieser Methode entspricht auch der in der Klinik gegebenen Situation,in der die Prognose für einen Patienten anhand eines vorgegebenen Patientenkollektivs bestimmt werden soll.

In den Untersuchungen wurden als prognostisch wichtige Parameter insbesondere LVESD,Steilheit LVPW und FS,aber auch HTQ und Steilheit LVPW gefunden,bei denen mit der k-NN-Rule Aussagen über den weiteren Verlauf der dilatativen Kardiomyopathie auch für den Einzelfall möglich zu sein scheinen.
Ebenso ergibt die Studie,daß für die hier verwandten Parameter eine solche Aussage weder mit einem linearen Verfahren,wie z.B. der Betrachtung einzelner oder in einem Score zusammengefaßter Meßwerte,noch mit einer linearen Diskriminanzanalyse möglich ist,sondern eine Prognose nur rechnerunterstützt und unter Zuhilfenahme eines ausreichend großen Kollektivs an Erkrankten gegeben werden kann.

Zur Überprüfung dieser Ergebnisse steht nun eine prospektive Studie aus,um zu kontrollieren,ob diese Resultate nur durch das hier untersuchte Patientenkollektiv bedingt sind,oder ob eine Übertragung ebenso auf andere Kollektive möglich ist.

Abkürzungen:

Ao	= Aortenwurzeldurchmesser
E-IVS	=frühdiastolischer Mitralsegel-Septumabstand
FS	= prozentuale systolische Durchmesserverkürzung des linken Ventrikels
HTQ	= Herz-Thorax-Quotient
IVS	= interventrikuläres Septum
LA	= Durchmesser des linken Vorhofs
LVEDD	= linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVESD	= linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVPW	= linksventrikuläre Hinterwand
MM-Index	= Muskelmassenindex,berechnet nach der Formel von D.H.Bennet,Br.Heart J.36,981 (1974).
RV	= Durchmesser des rechten Ventrikels


0.2
0.1
0
NP
KRANKE
20.
40.
60.
80.
LVESD

	Lebende	Tote	Gesunde
DE-Amplitude (mm)	2o,o (18,o/22,o)	19,o (15,5/21,o)	2o,o (19,o/21,o)
	n.s.	n.s.	
	n.s.		
Ao (mm)	3o,o (28,o/32,o)	33,o (29,o/35,o)	26,o (23,o/29,o)
	n.s.	o,1‰	
	o,o1‰		
LA (mm)	45,5 (38,5/5o,o)	42,o (38,o/5o,o)	31,o (3o,o/35,o)
	n.s.	o,o1‰	
	o,o1‰		
RV (mm)	24,o (2o,o/3o,o)	24,o (19,o/25,o)	2o,o (17,o/24,o)
	n.s.	n.s.	
	5%		
E-IVS (mm)	19,5 (13,o/25,o)	27,o (23,o/3o,o)	4,o (3,o/6,o)
	1‰	o,o1‰	
	o,o1‰		
LVEDD (mm)	62,o (58,o/73,o)	7o,o (65,o/77,o)	46,o (43,o/48,o)
	5%	o,o1‰	
	o,o1‰		
LVESD (mm)	52,o (45,o/62,5)	61,o (56,o/71,o)	3o,o (28,o/31,o)
	1%	o,o1‰	
	o,o1‰		
Steilheit LVPW (mm/sec)	4o,o (3o,o/48,o)	31,o (25,o/34,o)	57,o (47,o/64,o)
	5%	o,o1‰	
	o,o1‰		

	Lebende	Tote	Gesunde
diast.Dicke IVS (mm)	1o,o (9,o /12,o)	1o,o (9,o /1o,o)	1o,o (9,o /12,o)
	n.s.	n.s.	
	n.s.		
syst.Dicke IVS (mm)	12,o (1o,o/13,o)	11,o (1o,o/12,o)	13,o (12,o/14,o)
	n.s.	5‰	
	5%		
diast.Dicke LVPW (mm)	1o,o (1o,o/12,o)	1o,o (1o,o/11,o)	1o,o (8,o /11,o)
	n.s.	n.s.	
	5%		
syst.Dicke LVPW (mm)	16,o (14,o/17,o)	15,o (13,o/17,o)	15,o (13,o/17,o)
	n.s.	n.s.	
	n.s.		
FS Echo (%)	17,o (12,7/22,4)	13,4 (9,7 /15,6)	34,o (31,8/37,5)
	n.s.	o,o1‰	
	o,o1‰		
Verdickung IVS (%)	11 (o /38)	13 (1o/22)	33 (2o/5o)
	n.s.	5‰	
	5‰		
Verdickung LVPW (%)	55 (33/64)	46 (2o/7o)	55 (42/63)
	n.s.	n.s.	
	n.s.		
MM-Index	385 (313/457)	4o3 (356/486)	2oo (167/221)
	n.s.	o,o1‰	
	o,o1‰		

Tabelle 1: Echoparameter (Median, 25% und 75% Quantil)

Klassifikation der Probanden

Classification Matrix

Gruppe	richtige Zuordnung %	Zahl der Fälle eingeordnet in Gruppe		
		Lebend	Verstorben	NP
Lebend	61,8	21	9	4
Verstorben	57,1	6	8	0
NP	96,7	1	0	29
Total	74,4	28	17	33

LVESD,Steilheit LVPW,FS

Klassifikation der Probanden

Jackknifed Classification

Gruppe	richtige Zuordnung %	Zahl der Fälle eingeordnet in Gruppe		
		Lebend	Verstorben	NP
Lebend	61,8	21	9	4
Verstorben	57,1	6	8	0
NP	96,7	1	0	29
Total	74,4	28	17	33

LVESD,Steilheit LVPW,FS

Tabelle 2 Lineare Diskriminanzanalyse

Klassifikation der Probanden

Classificatio Matrix

Gruppe	richtige Zuordnung %	Zahl der Fälle eingeordnet in Gruppe	
		Lebend	Verstorben
Lebend	85,3	29	5
Verstorben	35,7	9	5
Total	70,8	38	10

LVESD,Steilheit LVPW,FS

Klassifikation der Probanden

Jackknifed Classification

Gruppe	richtige Zuordnung %	Zahl der Fälle eingeordnet in Gruppe	
		Lebend	Verstorben
Lebend	85,3	29	5
Verstorben	28,6	10	4
Total	68,8	39	9

LVESD,Steilheit LVPW,FS

Tabelle 3 Lineare Diskriminanzanalyse

Klassifikation der Probanden

Classification Matrix

Gruppe	richtige Zuordnung %	Zahl der Fälle eingeordnet in Gruppe		
		Lebend	Verstorben	NP
Lebend	39,4	13	12	8
Verstorben	78,6	2	11	1
NP	88,5	2	1	23
Total	64,4	17	24	32

HTQ,Steilheit LVPW

Klassifikation der Probanden

Jackknifed Classification

Gruppe	richtige Zuordnung %	Zahl der Fälle eingeordnet in Gruppe		
		Lebend	Verstorben	NP
Lebend	36,4	12	13	8
Verstorben	64,3	4	9	1
NP	84,6	3	1	22
Total	58,9	19	23	31

HTQ,Steilheit LVPW

Tabelle 4 Lineare Diskriminanzanalyse

Klassifikation der Probanden

Classification Matrix

Gruppe	richtige Zuordnung %	Zahl der Fälle eingeordnet in Gruppe	
		Lebend	Verstorben
Lebend	87,9	29	4
Verstorben	21,4	11	3
Total	68,1	40	7

HTQ,Steilheit LVPW

Klassifikation der Probanden

Jackknifed Classification

Gruppe	richtige Zuordnung %	Zahl der Fälle eingeordnet in Gruppe	
		Lebend	Verstorben
Lebend	87,8	29	4
Verstorben	21,4	11	3
Total	68,1	40	7

HTQ,Steilheit LVPW

Tabelle 5 Lineare Diskriminanzanalyse

Klassifikation der Probanden

Reclassification Matrix

Gruppe	richtige Zuordnung %	Zahl der Fälle eingeordnet in Gruppe	
		Lebend	Verstorben
Lebend	90,9	30	3
Verstorben	64,3	5	9
Total	83,0	35	12

HTQ,Steilheit LVPW

Klassifikation der Probanden

Leaving-one-out

Gruppe	richtige Zuordnung %	Zahl der Fälle eingeordnet in Gruppe	
		Lebend	Verstorben
Lebend	90,9	30	3
Verstorben	64,3	5	9
Total	83,0	35	12

HTQ,Steilheit LVPW

Tabelle 6 k-NN-Rule (4 Nachbarn)

Klassifikation der Probanden

Reclassification Matrix

Gruppe	richtige Zuordnung %	Zahl der Fälle eingeordnet in Gruppe	
		Lebend	Verstorben
Lebend	90,9	30	3
Verstorben	64,3	5	9
Total	83,0	35	12

HTQ,Steilheit LVPW

Klassifikation der Probanden

Leaving-one-out

Gruppe	richtige Zuordnung %	Zahl der Fälle eingeordnet in Gruppe	
		Lebend	Verstorben
Lebend	93,9	31	2
Verstorben	50,0	7	7
Total	80,9	38	9

HTQ,Steilheit LVPW

Tabelle 7 k-NN-Rule (6 Nachbarn)

Klassifikation der Probanden

Reclassification Matrix

Gruppe	richtige Zuordnung %	Zahl der Fälle eingeordnet in Gruppe	
		Lebend	Verstorben
Lebend	76,5	26	8
Verstorben	100,0	0	14
Total	83,3	26	22

LVESD,Steilheit LVPW,FS

Klassifikation der Probanden

Leaving-one-out

Gruppe	richtige Zuordnung %	Zahl der Fälle eingeordnet in Gruppe	
		Lebend	Verstorben
Lebend	94,1	32	2
Verstorben	71,4	4	10
Total	87,5	36	12

LVESD,Steilheit LVPW,FS

Tabelle 8 k-NN-Rule (4 Nachbarn)

Klassifikation der Probanden

Reclassification Matrix

Gruppe	richtige Zuordnung %	Zahl der Fälle eingeordnet in Gruppe	
		Lebend	Verstorben
Lebend	88,2	30	4
Verstorben	78,6	3	11
Total	85,4	33	15

LVESD,Steilheit LVPW,FS

Klassifikation der Probanden

Leaving-one-out

Gruppe	richtige Zuordnung %	Zahl der Fälle eingeordnet in Gruppe	
		Lebend	Verstorben
Lebend	88,2	30	4
Verstorben	35,8	9	5
Total	72,9	39	9

LVESD,Steilheit LVPW,FS

Tabelle 9 k-NN-Rule (6 Nachbarn)

Literatur

1. Abbasi,A.S.,R.A.Chahine,R.N.Mac Alpin,A.A.Kattus:Ultrasound in the Diagnosis of Primary Congestive Cardiomyopathy.Chest 63,937-942 (1973).
2. Blömer,H.,W.Delius:Prognostische Beurteilung von Patienten mit primärer Kardiomyopathie.Internist 16,548-550 (1975).
3. BMDP 7M.Health Sciences Computing Facility,University of California,Los Angeles.
4. Bussmann,W.-D.,W.Schmidt,M.Kaltenbach:Linksventrikuläre Funktion in Ruhe und nach Volumenbelastung bei Patienten mit Kardiomyopathien.Z.Kardiol.70,45-51 (1981).
5. Delius,W.,H.Sebening,N.Weghmann,K.Oversohl,A.Wirtzfeld, P.Mathes:Klinik und Verlauf der kongestiven Kardiomyopathie ungeklärter Ursache.Dtsch.med.Wschr.101,635-641 (1976).
6. Feild,B.J.,W.A.Baxley,R.O.Russel,W.P.Hood,J.H.Holt,J.T. Dowling,C.E.Rackley:Left Ventricular Function and Hypertrophy in Cardiomyopathy with Depressed Ejection Fraction. Circulation 47,1022-1031 (1973).
7. Fuster,V.,B.J.Gersh,E.R.Giuliani,A.J.Tajik,R.O.Brandenburg,R.L.Frye:The Natural History of Idiopathic Dilated Cardiomyopathy.Am.J.Cardiol.47,525-531 (1981).
8. Goodwin,J.F.:Congestive and Hypertrophic Cardiomyopathies. Lancet 731-739 (197o).
9. Goodwin,J.F.:Prospects and Predictions for the Cardiomyopathies.Circulation 50,210-219 (1974).
10. Hamby,R.I.,P.Catangay,O.Apiado,A.H.Khan:Primary Myocardial Disease.Am.J.Cardiol.25,625-634 (1970).
11. Hamby,R.I.:Primary Myocardial Disease.Medicine 49,55-78 (1970).
12. Hatle,L.,O.Örjavik,O.Storstein:Chronic Myocardial Disease. Acta med.scand.199,399-411 (1976).
13. Hess,O.M.,J.Turina,N.H.Goebel,P.Grob,H.P.Krayenbühl:Zur Prognose der kongestiven Kardiomyopathie.Z.Kardiol.66, 351-360 (1977).
14. Holm,S.:A simple sequentially rejective multiple test procedure.Scand.J.Stat.6,65-70 (1979).

15. Köhler,E.:Ein- und zweidimensionale Echokardiographie. Untersuchung,Befundung,Interpretation.Enke,Stuttgart (1980).
16. Kuhn,H.,L.-K.Breithardt,G.Breithardt,L.Seipel,F.Loogen: Die Bedeutung des Elektrokardiogramms für die Diagnose und Verlaufsbeobachtung von Patienten mit kongestiver Kardiomyopathie.Z.Kardiol.63,916-927 (1974).
17. Kuhn,H.,G.Breithardt,H.-J.Knieriem,F.Loogen,A.Both,W.A. K.Schmidt,R.Stroobandt,U.Gleichmann:Die Bedeutung der endomyokardialen Katheterbiopsie für die Diagnostik und die Beurteilung der Prognose der kongestiven Kardiomyopathie.Dtsch.med.Wschr.100,717-723 (1975).
18. Kuhn,H.,G.Breithardt,H.-J.Knieriem,E.Köhler,B.Lösse,L. Seipel,F.Loogen:Prognosis and possible presymptomatic manifestations of congestive cardiomyopathy.Postgrad. Med.J.54,451-459 (1978).
19. Kunkel,B.,H.Lapp,G.Kober,M.Kaltenbach:Correlations Between Clinical and Morphologic Findings and Natural History in Congestive Cardiomyopathy.In:Cardiomyopathy and myocardial biopsy.Kaltenbach,M.,Loogen,F.,Olsen,E. (eds).Springer,Berlin,Heidelberg,New York 1978,S.271.
20. Lengyel,M.,M.Kökény:Follow-Up Study in Congestive (Dilated)Cardiomyopathy.Acta Cardiol.36,35-48 (1981).
21. Mathes,P.,W.Delius,H.Sebening,A.Wirtzfeld,H.Blömer:Das regionale Kontraktionsverhalten der linken Herzkammer bei kongestiver Kardiomyopathie.Dtsch.med.Wschr.101, 995-999 (1976).
22. Oakley,C.:Diagnosis and natural history of congested (dilated) cardiomyopathies.Postgrad.Med.J.54,440-447 (1978).
23. Sahn,D.J.,A.De Maria,J.Kisslo,A.Weyman:Recommendations regarding quantitation in M-Mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. Circulation 58,1o72 (1978).
24. Segal,J.P.,J.F.Stapleton,J.R.McClellan,B.F.Waller,W.P. Harvey:Idiopathic Cardiomyopathy:Clinical Features, Prognosis and Therapy.Curr.Probl.Cardiol.1978.
25. Shugoll,G.I.,P.J.Bowen,J.P.Moore,M.L.Lenkin:Follow-Up Observations and Prognosis in Primary Myocardial Disease.

Arch.Intern.Med.129,67-72 (1972).

26. Trampisch,H.J.,H.v.Rechenberg:CANDA-an open program-system for discriminant analysis.In:B.Wishart (ed.): Compstat 1980,Physika Verlag,Wien (1980).
27. Van Ryzin:A Histogramm Method of Density Estimation. Communications in Statistics 2,493-506 (1973).
28. Victor,N.:Alternativen zum klassischen Histogramm. Meth.Inform.Med.17,12o-126 (1978).
29. Kuhn,H.,R.Becker,I.Fischer,M.Curtius,B.Lösse,E.Köhler,W.Hort,F.Loogen:Untersuchungen zur Ätiologie,zum Verlauf und zur Prognose der dilatativen Kardiomyopathie.Z.Kardiol. (1982) im Druck.

Herrn Professor Dr.med. Köhler möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und für seine Unterstützung und Beratung bei der Durchführung dieser Arbeit danken.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr.med. Bluschke,Herrn Dr.rer. nat. Trampisch,Frau Bosilj und Herrn Lippert für die von ihnen gegebene Unterstützung dieser Arbeit.

LEBENSLAUF

1956	Als Sohn des Diplom-Ingenieurs Herbert Maxeiner und seiner Ehefrau Christa Maxeiner, geb. Steller am 9.September in Düsseldorf geboren
1963	Aufnahme in die Evang.Grundschule an der Benderstraße in Düsseldorf
1966	Eintritt in das Gymnasium Gerresheim in Düsseldorf
1975	Abitur des math.-naturwissenschaftlichen Zweiges, anschließend Krankenpflegepraktikum und Grundwehrdienst in Hamburg und Würzburg
1976	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf im Sommersemester
1978	Ärztliche Vorprüfung in Düsseldorf und Aufnahme des Psychologiestudiums an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Düsseldorf
1979	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Düsseldorf
1981	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Düsseldorf.Beginn des Praktischen Jahres in Wuppertal
1982	Ärztliche Prüfung in Düsseldorf und Wuppertal.Approbation als Arzt im Juni.